



Е.Н. Разнатовская, Н.С. Пухальская

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЕГКИХ*Запорожский государственный медицинский университет***Ключові слова:** біохімічні показники, туберкульоз легень.**Ключевые слова:** биохимические показатели, туберкулёз легких.**Key words:** biochemical parameters, pulmonary tuberculosis.

В даній роботі представлена характеристика біохімічних показників у хворих на туберкульоз легень. Інтерпретація цих показників повинна враховувати одночасність їх функціонування, формуючих системи ушкодження і захисту в структурі запальної реакції.

В данній роботі представлена характеристика біохімічних показателів у больних туберкулёзом легких. Інтерпретація етих показателів повинна враховувати одночасність їх функціонування, формуючих системи пошкодження і захисту в структурі запальної реакції.

This article describes characteristic of biochemical parameters in patients with a pulmonary tuberculosis. Interpretation of these parameters should take into account a simultaneity of their functioning, forming systems of damage and protection in structure of inflammatory reaction.

Своевременная диагностика туберкулёза, несмотря на обилие разнообразных методов исследований больных, представляет собой сложную клиническую проблему [1] в силу таких объективных причин: клиническая универсальность туберкулёзного процесса; разрыв по частоте между инфицированием и развитием туберкулёза как болезни.

Предпосылки для гипер-, или гиподиагностики создает необычайный полиморфизм туберкулёза, разнообразие форм течения и вариантов локализаций специфического процесса. Как правило, установление диагноза туберкулёза не вызывает трудностей, а своевременное применение биохимических методов исследования значительно улучшит диагностику.

Во фтизиатрии биохимические методы исследования используются в комплексе с другими методами для решения основных клинических задач: диагностической, оценки активности, тяжести и характера течения процесса, эффективности лечебных мероприятий [2]. В клинической фтизиатрии спектр биохимических маркеров воспаления очень широк, интерпретация которых должна проводиться с учетом современных представлений о воспалении [3, 4].

«Первичные» медиаторы воспаления стимулируют образование «локальных» и «вторичных» медиаторов (табл. 1). «Вторичные» медиаторы относятся к «белкам острой фазы воспаления», патологические значения концентрации которых расцениваются как показатели активности тяжести туберкулёзного процесса.

Таблица 1

Медиаторы воспаления

Первичные	Вторичные	Локальные
цитокины; интерлейкины, интерфероны, ростовые факторы	простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, активные формы кислорода, фактор активации тромбоцитов	С-реактивный белок (СРБ), компоненты системы комплемента, сыворотки крови, аполипротеин, гаптоглобин (ГП), церулоплазмин (ЦП), фибриноген (Ф), фибронектин (ФН), ингибиторы протеаз: α_1 -ИП, α_2 -ИП, α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ)

Установлено, что при туберкулёзном воспалении взаимосвязь эффектов медиаторов разных уровней в динамике биологической реакции воспаления у отдельных больных зависит от его остроты, распространенности и этапа эволюции [17]. Серов В.В [3] считает, что в итоге воспаление отличается «сопряжено аутокатаболический» характер функционирования системы медиаторов.

Для характеристики туберкулёзного процесса широко используется показатель диспротеинемии (снижение концентрации альбумина, повышение α_2 -глобулинов и γ -глобулинов). Наиболее выражена диспротеинемия у больных с экссудативно-некротическим процессом. Для больных продуктивной формой туберкулёза с торпидным течением характерно увеличение γ -глобулинов. Увеличение уровня глобулинов определяется ростом концентрации гаптоглобина (ГП) и ингибиторов протеаз - α_2 -антитрипсина (α_2 -ИП) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) [18].

При оценке концентрации ГП [2] на этапах эволюции туберкулёзного процесса, необходимо учитывать многочисленность его функций: увеличение ГП на начальной стадии свидетельствует о защитной его функции, а в дальнейшем – об участии в биосинтезе коллагена, что расценивается как показатель прогрессирующего процесса фиброобразования. Снижение ГП в динамике наблюдения свидетельствует о благополучном течении заболевания и эффективности лечения.

Полифункциональность СРБ выражается в стимуляции фагоцитоза, удалении образующихся при деструкции клеток веществ, активации в связанном состоянии системы комплемента и дальнейшему усилению фагоцитоза.

ЦП (α_2 -гликопротеин) обладает оксидантной и антиоксидантной активностью, ингибирует сывороточную гистаминазу. При активном туберкулезе без распада его концентрация достигает 65,0 %, при наличии деструкции – 80,0 %. ЦП и ГП, выступая как антагонисты, отражают направленность фиброобразования: нормализация концентрации ЦП при сохранении высокого уровня ГП свидетельствует о прогрессировании фиброобразования, а сохранение высокого уровня ЦП при нормализации ГП – об адекватности терапии и регрессии процесса.

Наиболее значимый эффект α_1 -ИП во фтизиатрии зак-



лючается в подавлении активности лейкоцитарной эластазы, с действием которой связывается разрушение альвеолярных структур при туберкулезе лёгких. Исходный дефицит α_1 -ИП в сыворотке крови является предпосылкой к неблагоприятному течению заболевания. Значительное повышение активности эластазы нейтрофилов в сыворотке крови свойственно больным с экссудативным процессом.

Макроглобулин является одним из центральных эндогенных ингибиторов протеолитических ферментов [18]. Выявлено, что α_2 -МГ верифицирует тяжесть процесса в легких (при распространенных формах туберкулеза с выраженной интоксикацией свойственно снижение общего α_2 -МГ.

Нарастание в крови концентраций СРБ, ГП и α_2 -ИП, в целом, относится к защитным реакциям организма и одновременно маркирует тяжесть и характер процесса [2].

При наличии очага воспаления плазменный Ф переходит из крови в ткани и служит там материалом для построения отграничительного вала вокруг очага [19]. По данным исследований Каминской Г.О. с соавт. (2001) [2], высвобождение ФН в кровь увеличивается уже на ранних стадиях туберкулеза при спокойном его течении. Одновременно нарастает и интенсивность его инактивации.

Таким образом, гиперпродукция Ф изначально защитная, становится патогенетическим фактором, который осложняет течение заболевания. В системе ФН происходит декомпенсация, имеющая своим последствием недостаточность фагоцитоза.

К «локальным» медиаторам воспаления относят и «активные формы кислорода» (АКФ), которые образуются в фагоцитирующихся клетках, обеспечивая бактерицидный эффект за счет повреждающего действия, провоцируя реакцию перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Окислительные процессы с участием АКФ крайне важны для защиты от патогенных микроорганизмов, внутри- и внеклеточной коммуникации и поддержания гомеостаза [12].

В условиях окислительного стресса механизмы антиоксидантной защиты (АОЗ) включают ферменты супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (Акат), ЦП. Сбалансированность системы ПОЛ-АОЗ указывает на положительный исход воспалительного процесса [13,14,16]. У больных с остро прогрессирующим туберкулезом отмечается резкая активация ПОЛ при недостаточной эффективности АОЗ [15], о чем свидетельствует накопление малонового диальдегида (МДА). При эффективной химиотерапии, независимо от формы, отмечается снижение концентрации МДА [13,14].

По данным, полученным нами [20], у больных с впервые выявленным туберкулезом лёгких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом (БОС) нарушения в системе ПОЛ-АОС прогрессивно усугубляются с увеличением степени тяжести БОС. При осложнении туберкулеза БОС 3 степени возникает дисбаланс между системами ПОЛ-АОС с накоплением недоокисленных продуктов и развитием всех звеньев антиоксидантной системы.

В диагностике туберкулезного воспаления возможности биохимических методов ограничены, что связано в большей степени с техническими возможностями лабораторий противотуберкулезных учреждений [2,9]. Так, дифференциально-диагностическим целям в полной мере отвечает определение в биологических жидкостях туберкулостеариновой кислоты, которая является ингредиентом туберкулезной палочки. Но внедрению данного биохимического теста в практику препятствует сложность исследования.

Поэтому, поиск новых возможных маркеров туберкулезного воспаления, позволил установить перспективность использования для этой цели активности фермента аденозиндеаминазы (АДА) в биологических жидкостях, которому отводится важная роль в метаболизме пуриновых нуклеотидов как катализатору гидролитического дезаминирования аденозина с образованием инозина и аммиака [8]. АДА играет важную роль в дифференциации и пролиферации лимфоцитов и моноцитов, которые участвуют в реализации иммунного ответа [5].

Установлено, что более высокая активность АДА свойственна Т-лимфоцитам, в которых активность ее обратно пропорциональна степени дифференциации клеток. Зависимость между активностью АДА и цитокинами может быть использована в качестве показателя напряженности клеточного иммунитета [6]. Согласно литературным данным, при специфических плевритах активность АДА в среднем в 4 раза выше, чем при аналогичных видах экссудатов иной природы, а одновременное определение активности АДА и ПЦР в плевральном выпоте увеличивает точность диагностики специфического плеврита [7].

Установлено, что у больных туберкулезом лёгких степень повышения активности АДА определяется не клинической формой, а тяжестью туберкулеза, что может быть использовано в качестве дополнительного критерия для суждения о характере течения процесса в легких [8].

Литературные данные указывают на перспективность использования в дифференциальной диагностике туберкулеза лёгких определения АДА в смывах бронхиального секрета (БАЛ). Доказано, что источником АДАбал являются мононуклеары, в процессе созревания которых из моноцитов в макрофаги продукция данного фермента возрастает в 2-9 раз [9].

Повышение активности АДА в сыворотке крови, может использоваться для диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов (ПЛУ).

В последнее время во фтизиатрии дополнительные дифференциально-диагностические возможности открывает исследование биохимических показателей в условиях провокационных проб [2]. При этом используется степень прироста величин показателей в процентах к исходным значениям до введения туберкулина. Увеличение концентрации биохимических показателей рассматривается как следствие антигенной стимуляции воспалительного процесса с общей реакцией организма и очаговой реакцией пораженных органов.



Во фтизиатрии для оценки общей реакции организма предпочтение отдают гаптоглобину, а для оценки очаговой реакции – исследуются показатели в биологических жидкостях, приближенных к очагу воспаления. Так, динамика в сыворотке крови активности АДА позволяет дифференцировать очаговый туберкулёз и рак лёгких, диссеминированный туберкулёз с саркоидозом и карциноматозом легких.

Сохраняющийся высокий уровень АДА на фоне проводимой терапии свидетельствует о неэффективности лечения [8,10].

Во фтизиатрии в последнее время в качестве критерия тяжести поражения органов и степени эндогенной интоксикации рекомендуется определение в плазме крови и эритроцитах веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). По данным литературы [8], выявлена связь уровня ВНСММ с числом пораженных сегментов и наличием деструктивных изменений. ВНСММ также используется и в оценке регрессии специфического процесса на этапе санаторного лечения больных туберкулёзом легких.

Доказано, что развитие туберкулёза лёгких, особенности его течения в современных условиях тесно связаны с неспецифической реактивностью организма больного, которая обеспечивает защитный механизм. При значительной силе воздействия вслед за перевозбуждением отдельных систем наступает истощение контролирующих их механизмов и возникает метаболический дисбаланс, который имеет патогенетическое значение в прогрессировании воспаления и развитии его осложнений [11]. Данный факт определяет актуальность использования биохимических аспектов для оценки реактивности организма у больных туберкулёзом лёгких [10].

При интерпретации биохимических показателей, необходимо учитывать одновременность их функционирования, формирующих системы повреждения и защиты в структуре воспалительной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е. Клинико-морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний лёгких / [Борисов С.Е., Соловьева И.П., Купавцева Е.А., Гончарова Е.В.]. – Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2003. - № 11. – С. 42-55.
2. Каминская Г.О. Информативность различных тестов при оценке туберкулёзных изменений в лёгких / Каминская Г.О., Келеберда С.Я., Ходжаева Р.А. – Проблемы туберкулёза. – 1986. № 1. С. 50-54.
3. Серов В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни / Серов В.В. – М.: Медицина, 1999. – 303 с.
4. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действия интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы / Титов В.Н. – Клини. лаб. диагностика. – 2003. - № 11. – С. 40-43.
5. Кноринг Б.Е. Показатели иммунитета и степень активности аденозиндеаминазы у больных туберкулёзом легких / [Кноринг Б.Е., Титаренко О.Т., Сахарова И.Я., Логинова Г.П.]. – Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2002. - № 7. – С. 32-35.

6. Aviles I. Comparative study of soluble interleukin 2 receptor and adenosine levels in tuberculosis and other etiologies pleural fluids / [Aviles I. et al.]. – Arch. Bronchopneumol. – 1996. – Vol. 32. - № 10. – P. 523-526.

7. Марданян С.С. Эластаза нейтрофилов в сыворотке крови и активность ингибиторов у больных туберкулёзом лёгких / [Марданян С.С., Саркисов Е.Г., Андреасян М.А., Барамян Л.Г.]. – Проблемы туберкулёза. – 2002. - № 2. – С. 37-39.

8. Титаренко О.Т. Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулёза / [Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б.]. – Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2002. - № 3. – С. 43-45.

9. Егоров Е.А. Использование биохимических и цитохимических показателей бронхоальвеолярного лаважа для диагностики активности туберкулёза лёгких / Егоров Е.А., Попов В.А., Фадинова О.В. – Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 1992. - № 9-10. – С. 19.

10. Каминская Г.О. Биохимические аспекты оценки реактивности туберкулёзных изменений у больных туберкулёзом лёгких / [Каминская Г.О., Абдулаев Г.Ю., Серебряная Б.А., Мартынова Е.В.]. – Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2001. - № 7. – С. 62-65.

11. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М., 1995. – С. 3-29.

12. Краснов В.А. Активированные кислородные метаболиты при туберкулёзе / [Краснов В.А., Зенков Н.К., Колтаков А.Р., Меньщикова Е.Б.]. – Проблемы туберкулёза. – 2005. - № 9. – С. 9-17.

13. Белянин И.И. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови при использовании растворенного озона в комплексном лечении туберкулёза лёгких / И.И. Белянин, Р.Ю. Абдулаев. – Проблемы туберкулёза. – 2000. - № 3. – С. 41-44.

14. Грачёва М.П. Свободнорадикальные процессы в легочных макрофагах больных туберкулёзом лёгких / Грачёва М.П., Воробьев А.А., Васильев В.Ю. – Пробл. туберкулёза. – 1996. - № 4. – С. 45-48.

15. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма, её значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, М.В. Баникова. – Вестник РАМН. – 1995. - № 6. – С. 53-59.

16. Каминская Г.О. Роль биохимических исследований в формировании современных представлений о патогенезе туберкулёза / Каминская Г.О. – Проблемы туберкулёза. – 1996. – № 1. – С. 59-62.

17. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков / В.В. Долгов, О.П. Шевченко. – М., 1997. – С. 68.

18. Эсмедляева Д.С. Активность ?2-макроглобулина и его форм у больных деструктивным туберкулёзом лёгких / Эсмедляева Д.С., Титаренко О.Т., Скворцова Л.А. – Пробл. туберкулёза. – 2004. - № 11. – С. 40-43.

19. Кузник Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Кузник Б.И., Васильев Н.Е., Цыбиков Н.Н. – М., 1989. – С. 77-97.

20. Разнатовська О.М. Стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на туберкульоз легень, ускладнений бронхо-обструктивним синдромом / Разнатовська О.М., Пухальська Н.С., Растворов А.А. – Збірник наукових статей “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Вип. XIV. – Запоріжжя: Вид. ЗДМУ. – 2005. – С. 93-97.

Сведения об авторах: Разнатовская Е.Н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ. Пухальская Н.С., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ. Тел.: 236-64-27